



## **TRABALHO FINAL**

### **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cardiologia

## **Implantação de Válvula Aórtica Percutânea no Centro Hospitalar Lisboa Norte**

Estudo retrospectivo dos primeiros 162 doentes

Joana Silva Ferreira

---

**DEZEMBRO' 2016**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

## **TRABALHO FINAL**

### **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cardiologia

## **Implantação de Válvula Aórtica Percutânea no Centro Hospitalar Lisboa Norte**

Estudo retrospectivo dos primeiros 162 doentes

Joana Silva Ferreira

**Orientado por:**

Dr. Pedro Carrilho Ferreira

---

**DEZEMBRO' 2016**

## Resumo

**Introdução:** A implantação de válvula aórtica percutânea (TAVI) é actualmente a terapêutica recomendada para estenose aórtica em doentes de alto risco ou com contra-indicação cirúrgica. Neste estudo é apresentada a experiência inicial do Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN). **Métodos:** Foi feita uma análise retrospectiva dos registos relativos aos primeiros 162 doentes submetidos a TAVI no CHLN. A população foi dividida em duas coortes (1ª coorte: doentes 1-81 e 2ª coorte: doentes 82-162). **Resultados:** A taxa de sucesso do procedimento foi de 94,4%. A mortalidade de qualquer causa a 30 dias foi 6,2% e permaneceu inalterada nas duas coortes. As complicações mais frequentes foram as perturbações do ritmo, que implicaram colocação de *pacemaker* em 11% dos doentes. A incidência de complicações vasculares major diminuiu de 9,9% para 2,5% entre coortes ( $p=0,05$ ). A mortalidade a 1 ano foi 16,2%. A abordagem não femoral foi um preditor independente de mortalidade enquanto um alto IMC esteve independentemente associado a maior sobrevivência. **Conclusões:** Os dados deste centro mostram resultados clínicos favoráveis a curto e médio prazo para a TAVI em doentes recusados para cirurgia e uma tendência para a diminuição das complicações da técnica ao longo do tempo.

**Palavras-chave:** implantação de válvula aórtica percutânea; TAVI; estenose aórtica.

## Abstract

**Background:** Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is currently the recommended treatment for aortic stenosis in high-risk or inoperable patients. This study reports the initial experience at Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN). **Methods:** A retrospective analysis was conducted using the records of the first 162 patients undergoing TAVI at CHLN. The population was divided into two cohorts (1<sup>st</sup> cohort: patients 1-81 and 2<sup>nd</sup> cohort: patients 82-162). **Results:** The success rate of the procedure was 94,4%. All-cause 30-day mortality was 6,2% with no difference between the two cohorts. The most common complications were rhythm and conduction disturbances, which required permanent pacemaker implantation in 11% of the patients. The major vascular complications rate decreased from 9,9% to 2,5% between cohorts ( $p=0,05$ ). All-cause 1-year mortality was 16,2%. A non-femoral approach was an independent predictor of mortality while a high body mass index was independently correlated with increased survival. **Conclusions:** The data from this centre show that TAVI has good early and intermediate-term clinical results in patients considered unsuitable for surgery. They also show a trend towards a decrease in post-procedural complications.

**Keywords:** transcatheter aortic valve implantation; TAVI; aortic stenosis.

## Índice

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>4</b>
<b>2. MÉTODOS</b>	<b>5</b>
<b>3. RESULTADOS</b>	<b>6</b>
3.1. POPULAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DO PROCEDIMENTO	6
3.2. RESULTADOS DO PROCEDIMENTO	8
3.2. MORTALIDADE E MORBILIDADE A UM MÊS	8
3.3. MORTALIDADE E MORBILIDADE A UM ANO	10
3.4. MORTALIDADE A MÉDIO PRAZO	11
<b>4. DISCUSSÃO</b>	<b>13</b>
<b>5. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>17</b>

## 1. Introdução

A estenose aórtica é a doença valvular mais frequente na Europa e, uma vez que a sua principal etiologia nos países desenvolvidos é degenerativa, afecta sobretudo a população mais idosa. Nesta faixa etária (>75 anos), a estenose aórtica atinge uma prevalência de 12,4% e, como consequência do envelhecimento da população, prevê-se que a sua prevalência e impacto a nível de saúde pública continue a aumentar.<sup>[1]</sup>

A história natural da estenose aórtica caracteriza-se por um período assintomático longo, após o qual, sem intervenção, o prognóstico piora significativamente, com taxas de mortalidade a 1 ano entre os 25% e os 50%. Nessa altura, a substituição valvular é a única opção terapêutica que prolonga a sobrevida e a substituição da válvula aórtica por via cirúrgica (SVAC) é a opção de primeira linha.<sup>[2, 3]</sup>

No entanto, cerca de um terço dos doentes idosos são recusados para cirurgia quer pelo elevado risco cirúrgico, devido, sobretudo, à idade, disfunção do ventrículo esquerdo (VE) e comorbilidades, quer por impossibilidade cirúrgica, em situações como aorta de porcelana, calcificações extensas na aorta ascendente e deformidades torácicas.<sup>[4, 5]</sup>

A implantação de válvula aórtica percutânea (*transcatheter aortic valve implantation*: TAVI), realizada pela primeira vez em 2002 por Cribier et al.<sup>[6]</sup>, constitui actualmente a terapêutica recomendada para estes doentes de alto risco cirúrgico ou com contraindicações cirúrgicas.<sup>[3]</sup>

Neste estudo retrospectivo pretendeu-se analisar os resultados imediatos, a curto e a médio prazo, dos procedimentos realizados num centro nacional, bem como avaliar a evolução temporal da técnica.

## 2. Métodos

Foi realizada uma análise retrospectiva de todos os doentes submetidos a TAVI no Centro Hospitalar de Lisboa Norte desde o início da utilização da técnica, em Setembro de 2012, até ao final do mês de Fevereiro de 2016. Para tal, os dados foram recolhidos a partir da informação demográfica e clínica sistematizada no programa Cardiobase e a partir das notas de internamento e dos relatórios de ecocardiografia. O seguimento da mortalidade foi feito com base no Registo Nacional de Utente e o estado vital dos doentes foi avaliado no dia 20 de Setembro de 2016.

Adicionalmente, a população foi dividida em duas coortes de igual número, por ordem cronológica da realização do procedimento (1ª coorte constituída pelos primeiros 81 doentes a serem submetidos a TAVI e 2ª coorte constituída pelos 81 doentes que se seguiram).

Os resultados clínicos imediatos e a 30 dias foram analisados aplicando (*a posteriori*) os critérios do Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2)<sup>[7]</sup>.

Os dados categoriais foram apresentados como números absolutos e percentagens e a comparação entre grupos foi realizada através do teste qui-quadrado ou do teste exacto de Fisher, no caso das variáveis nominais, e através do teste de Mann-Whitney, no caso das variáveis ordinais. A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada através do teste de Shapiro-Wilk. Uma vez que nenhuma tinha uma distribuição normal, foram apresentadas como mediana (intervalo interquartil) e foram comparadas através do teste de Mann-Whitney.

Para identificar preditores de mortalidade foi utilizado o modelo de Cox, com análise univariada de todas as variáveis pré e peri-procedimento. As variáveis estatisticamente significativas na análise univariada foram então incluídas num modelo multivariado para determinar preditores independentes de mortalidade.

A sobrevivência foi analisada através de estimativa de Kaplan-Meier e comparada usando o teste de log-rank. Valores de  $p \leq 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

A análise estatística foi realizada utilizando o Microsoft Excel e o IBM SPSS Statistics (21ª versão).

### 3. Resultados

#### 3.1. População e características do procedimento

Cento e sessenta e dois doentes foram submetidos a TAVI até ao final do mês de Fevereiro de 2016, tendo sido realizados 163 procedimentos (um dos quais TAV-in-TAV).

Todos os doentes tinham o diagnóstico de estenose aórtica grave sintomática e tinham sido recusados pela cirurgia cardiotorácica para substituição valvular convencional. Dos 162 doentes com idade média de 80 anos, 52% ( $n=84$ ) eram do sexo feminino e 48% ( $n=78$ ) do sexo masculino. Algumas das comorbilidades mais frequentes eram doença coronária (43%), diabetes (32%), fibrilhação auricular (33%) e doença pulmonar crónica (31%). A maioria dos doentes (77%) tinha doença renal crónica [taxa de filtração glomerular (TFG)  $<60\text{mL/min}$ ] e 4% estava já em falência renal (TFG  $<15\text{mL/min}$ ).<sup>[8]</sup> Relativamente à função ventricular, 78% dos doentes apresentava uma fracção de ejeção ventricular (FEVE) normal, enquanto 7% tinham já uma FEVE gravemente reduzida ( $<30\%$ ).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as duas coortes relativamente às características demográficas e clínicas dos doentes, excepto os antecedentes de intervenção coronária percutânea, que eram significativamente mais frequentes na primeira coorte ( $p = 0,012$ ).

As características demográficas e clínicas encontram-se sistematizadas na tabela 1. Relativamente a três parâmetros não foi possível obter dados de todos os doentes. Assim, a FEVE refere-se a 134 dos 162 doentes (28 casos omissos), os níveis de creatinina referem-se a 158 dos 162 doentes (4 casos omissos) e os preditores de risco EuroSCORE II e STS score dizem respeito a 153 dos 162 doentes (9 casos omissos).

Em 94% ( $n=153$ ) dos procedimentos foi utilizada uma abordagem transfemoral, em 5% ( $n=8$ ) uma abordagem transapical e no restante 1% ( $n=2$ ) uma abordagem transaórtica. Em 78% dos doentes foram implantadas próteses Edwards Lifesciences® expansíveis com balão (Sapien XT® em 46% e Sapien 3® em 32%) e nos restantes 22% utilizaram-se próteses auto-expansíveis Medtronic® (CoreValve® em 12% e CoreValve Evolut R® em 10%). Nos doentes da primeira coorte foram apenas utilizadas próteses Sapien XT® e CoreValve®, enquanto nos da segunda foram utilizados os quatro modelos.

Em três dos procedimentos foi também efectuado encerramento percutâneo do apêndice auricular esquerdo e num outro foi colocada uma endoprótese aórtica abdominal. Num procedimento, a prótese aórtica foi colocada sobre uma prótese cirúrgica disfuncional (*valve in valve*).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas da população e coortes.

Variáveis	População total (n=162)	1ª coorte (1-81) (n=81)	2ª coorte (82-162) (n=81)	p
Idade	81 (76-86)	80 (75-85)	83 (77-86)	0,175
Sexo masculino (%)	78/162 (48%)	41/81 (51%)	37/81 (46%)	0,529
IMC	26,6 (23,2-29,9)	27,3 (23,4-31)	25,8 (23,2-29,5)	0,234
STS Score	5,2 (3,43-7,35)	5,2 (3,65-7,64)	5,05 (3,13-7,28)	0,319
EuroSCORE II	3,5 (1,99-5,79)	3,5 (2,15-5,95)	3,72 (1,82-5,77)	0,882
FEVE > 50%	104/134 (78%)	54/65 (83%)	50/69 (72%)	0,236
41-50%	10/134 (8%)	3/65 (5%)	7/69 (10%)	
31-40%	11/134 (8%)	1/65 (2%)	10/69 (14%)	
< 30%	9/134 (7%)	7/65 (11%)	2/69 (3%)	
Doença coronária	70/162 (43%)	40/81 (49%)	30/81 (37%)	0,113
Antecedentes de EAM	21/162 (13%)	9/81 (11%)	12/81 (15%)	0,483
Antecedentes de ICP	53/162 (33%)	34/81 (42%)	19/81 (23%)	0,012
Antecedentes de CABG	9/162 (6%)	4/81 (5%)	5/81 (6%)	1,000
Antecedentes de valvuloplastia aórtica	8/162 (5%)	4/81 (5%)	4/81 (5%)	1,000
Aorta gravemente calcificada	24/162 (15%)	15/81 (19%)	9/81 (11%)	0,185
Doença cérebro-vascular	25/162 (15%)	12/81 (15%)	13/81 (16%)	0,828
Antecedentes de AVC/AIT	15/162 (9%)	8/81 (10%)	7/81 (9%)	0,514
Fibrilhação auricular	53/159 (33%)	29/79 (37%)	24/80 (30%)	0,370
Pacemaker implantado	23/162 (14%)	13/81 (16%)	10/81 (12%)	0,499
HTA	138/162 (85%)	69/81 (85%)	69/81 (85%)	1,000
Doença vascular periférica	26/162 (16%)	15/81 (19%)	11/81 (14%)	0,392
Creatinina (mg/dL)	1,1 (0,9-1,5)	1,2 (1-1,6)	1,1 (0,9-1,4)	0,116
TFG ≥ 60mL/min	37/158 (23%)	19/79 (24%)	18/79 (23%)	0,589
30 – 60 mL/min	91/158 (58%)	47/79 (60%)	44/79 (56%)	
15 – 30 mL/min	23/158 (15%)	9/79 (11%)	14/79 (18%)	
< 15 mL/min	7/158 (4%)	4/79 (5%)	3/79 (4%)	
Doença pulmonar crónica	50/162 (31%)	25/81 (31%)	25/81 (31%)	1,000
História de tabagismo	31/162 (19%)	17/81 (21%)	14/81 (17%)	0,549
Diabetes	51/162 (32%)	31/81 (38%)	20/81 (23%)	0,063
Dislipidemia	109/162 (67%)	55/81 (68%)	54/81 (67%)	0,867

AVC, acidente vascular cerebral; AIT, acidente isquémico transitório; CABG, *coronary artery bypass graft*; EAM, enfarte agudo do miocárdio; FA, fibrilhação auricular; HTA, hipertensão arterial; ICP, intervenção coronária percutânea; IMC, índice de massa corporal; STS, Society of Thoracic Surgeons; TFG, taxa de filtração glomerular (estimada através da fórmula de Cockcroft-Gault).



### 3.2. Resultados do procedimento

O sucesso do procedimento (definido pelo VARC-2<sup>[7]</sup> como a ausência de mortalidade peri-procedimento e o posicionamento correto de uma única válvula com a *performance* pretendida) foi obtido em 94,4% dos doentes.

Dos nove casos de insucesso, três culminaram em morte peri-procedimento (< 72h) na sequência de rotura da artéria ilíaca e/ou da aorta. Houve um caso de conversão a cirurgia aberta, devido a embolização da prótese para o VE. Em cinco casos a prótese não atingiu a *performance* pretendida (dois por regurgitação moderada da prótese e os três restantes por gradiente médio pós-procedimento superior a 20mmHg). Num dos casos de gradiente médio transprotésico > 20mmHg, por migração retrógrada subaguda da prótese para o tracto de saída do VE, foi posteriormente realizada uma TAV-in-TAV, com sucesso.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas coortes relativamente à mortalidade periprocedimento (duas mortes na 1ª coorte *versus* uma na 2ª coorte;  $p=1,000$ ) nem ao sucesso do procedimento (96,3% na 1ª coorte *versus* 92,6% na 2ª coorte;  $p=0,495$ ).

Em onze doentes não foram encontrados dados relativos a ecocardiografia transtorácica (ETT) pós-TAVI. Para análise do sucesso do procedimento foi usada a informação da ecocardiografia transesofágica (ETE) periprocedimento e, para os doentes que não dispunham de qualquer relatório de ecocardiografia, foram usados os resultados descritos no relatório de TAVI.

### 3.2. Mortalidade e morbilidade a um mês

O seguimento clínico a um mês foi conseguido em 100% dos doentes.

A sobrevivência neste período foi de 93,8% (10 mortes), idêntica nas duas coortes. A segurança precoce, segundo os critérios VARC-2<sup>[7]</sup>, foi atingida em 83,9% dos casos, melhorando de forma não significativa de 80,2% na primeira coorte para 86,4% na segunda ( $p=0,292$ ).

As complicações encontram-se sintetizadas na tabela 2. Não se registou nenhum enfarte agudo do miocárdio (EAM). A incidência de acidente vascular cerebral (AVC) foi de 3,7% ( $n=6$ ), diminuindo de 6,2% para 1,2% ( $p=0,210$ ) entre as duas coortes.

Ocorreram onze casos de hemorragia potencialmente fatal ou incapacitante. Oito correspondem a derrames pericárdicos com tamponamento cardíaco, cuja causa mais frequente foi perfuração do ventrículo direito pelo electrocateter ( $n=5$ ). Outras causas conhecidas de hemorragia potencialmente fatal ou incapacitante foram rotura do ventrículo esquerdo, dissecação da aorta e laceração vascular (jugular interna e femoral).

As hemorragias major ocorreram todas em doentes da 1ª coorte ( $n=4$ ) e foram consequência de laceração femoral ou ilíaca e entubação e algaliação traumáticas.

Verificou-se uma diminuição não estatisticamente significativa do número de casos de hemorragia potencialmente fatal ou incapacitante e de hemorragia major entre as duas coortes (de 7 para 4 e de 4 para 0, respectivamente), acompanhada de um aumento significativo das hemorragias minor (de 3 para 10,  $p=0,043$ ).

Dez doentes tiveram complicações vasculares major (6,2%). Quatro não estão relacionadas com o local de acesso vascular e correspondem a três disseções da aorta e uma rotura do ventrículo esquerdo. As restantes, relacionadas com o local de acesso, correspondem a dissecação e rotura ilíacas e dissecação e pseudoaneurisma femorais. Entre as duas coortes, a taxa de complicações vasculares major diminuiu de 9,9% para 2,5% ( $p=0,050$ ).

De acordo com os critérios VARC-2, cerca de 15% dos doentes sofreram complicações vasculares minor (definidas, de forma simplificada, como complicações vasculares que não conduzem a morte, hemorragia major, isquémia visceral nem lesão neurológica). As complicações mais comuns foram hematomas inguinais e oclusões femorais, resolvidas com colocação de *stent* ou reparação cirúrgica. Ocorreram também fístulas arterio-venosas, embolizações distais resolvidas com tromboembolectomia e roturas ilíacas.

Registaram-se sete casos de lesão renal aguda, dos quais cinco no estadio 3 da classificação AKIN.

Verificaram-se perturbações da condução em 25,9% dos doentes ( $n=42$ ), das quais a mais frequente foi o bloqueio auriculoventricular ( $n=15$ ), seguido do bloqueio completo de ramo esquerdo ( $n=12$ ). Outras arritmias observadas foram fibrilhação auricular ( $n=10$ , convertida a ritmo sinusal em metade dos casos), bloqueio completo de ramo direito e bloqueio fascicular. Houve necessidade de implantar um *pacemaker* definitivo em 11,1% dos doentes ( $n=18$ ).

Verificou-se ainda um caso de perfuração do septo ventricular (na primeira coorte) que resultou em falência circulatória e morte 16 dias depois.

Tabela 2. Resultados a um mês

Resultados	População com FUP 1 mês (n=162)	1ª coorte (1-81) (n=81)	2ª coorte (82-162) (n=81)	p
Mortalidade	10/162 (6,2%)	5/81 (6,2%)	5/81 (6,2%)	1,000
EAM	0/162 (0%)	0/81 (0%)	0/81 (0%)	-----
AVC/AIT	6/162 (3,7%)	5/81 (6,2%)	1/81 (1,2%)	0,210
Hemorragia				
- potencialmente fatal/incapacitante	11/162 (6,8%)	7/81 (8,6%)	4/81 (4,9%)	0,349
- major	4/162 (2,5%)	4/81 (4,9%)	0/81 (0%)	0,120
- minor	13/162 (8,0%)	3/81 (3,7%)	10/81 (12,3%)	0,043
Complicações vasculares				
- major	10/162 (6,2%)	8/81 (9,9%)	2/81 (2,5%)	0,050
- minor	25/162 (15,4%)	9/81 (11,1%)	16/81 (19,8%)	0,128
Lesão renal aguda <sup>a</sup>				
- Estádio 1	2/162 (1,2%)	1/81 (1,2%)	1/81 (1,2%)	1,000
- Estádio 2	0/162 (0%)	0/81 (0%)	0/81 (0%)	-----
- Estádio 3	5/162 (3,1%)	2/81 (2,5%)	3/81 (3,7%)	1,000
Perturbações da condução	42/162 (25,9%)	18/81 (22,2%)	24/81 (29,6%)	0,282
Pacemaker permanente	18/162 (11,1%)	10/81 (12,3%)	8/81 (9,9%)	0,617
Tamponamento cardíaco	8/162 (4,9%)	5/81 (6,2%)	3/81 (3,7%)	0,720
Segurança a um mês	135/162 (83,3%)	65/81 (80,2%)	70/81 (86,4%)	0,292

AVC, acidente vascular cerebral; AIT, acidente isquêmico transitório; EAM, enfarte agudo do miocárdio.

<sup>a</sup>Segundo a classificação AKIN

### 3.3. Mortalidade e morbidade a um ano

No dia 20 de Setembro de 2016 (dia de avaliação do estado vital de todos os doentes), não tinha ainda decorrido um ano desde o procedimento para 39 dos 162 doentes. No grupo dos restantes 123, a mortalidade a um ano foi de 16,2% (20/123).

A um ano, a incidência de AVC foi de 10% (12 doentes), diminuindo de 13,8% para 2,5% entre as duas coortes ( $p=0,059$ ). A incidência de EAM foi de 1,7% ( $n=2$ ). Foi necessário reinternamento por motivos cardiovasculares em 12,5% dos doentes, tendo-se observado uma diminuição de 16,3% na primeira coorte para 5% na segunda ( $p=0,079$ ). As causas de internamento incluíram AVC, EAM, agravamento de insuficiência cardíaca, síncope e crise hipertensiva. Um ano após TAVI, apenas 2 doentes tinham sintomas compatíveis com classe NYHA III.

Nestas percentagens está omissa a informação de 3 doentes que foram perdidos no *follow-up* clínico (sabendo-se apenas que estão vivos).

Tabela 3. Resultados a um ano

Resultados	População 1 ano pós-TAVI (n=123)	1ª coorte (1-81) (n=81)	2ª coorte (82-162) (n=42)	p
Mortalidade	20/123 (16,2%)	15/81 (18,5%)	5/42 (11,9%)	0,346
AVC/AIT	12/120 (10,0%)	11/80 (13,8%)	1/40 (2,5%)	0,059
EAM	2/120 (1,7%)	2/80 (2,5%)	0/40 (0%)	0,552
Reinternamentos	15/120 (12,5%)	13/80 (16,3%)	2/40 (5,0%)	0,079
NYHA III/IV	2/120 (1,7%)	1/80 (1,25%)	1/40 (2,5%)	1,000

### 3.4. Mortalidade a médio prazo

O seguimento de mortalidade foi conseguido em 100% dos doentes e a última verificação do estado vital foi feita no dia 20 de Setembro de 2016.

A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para a população total encontra-se na figura 1. A sobrevivência a um ano para a totalidade dos doentes foi estimada em  $81,4\% \pm 3,1\%$  e a dois anos em  $74,7 \pm 3,9\%$ .

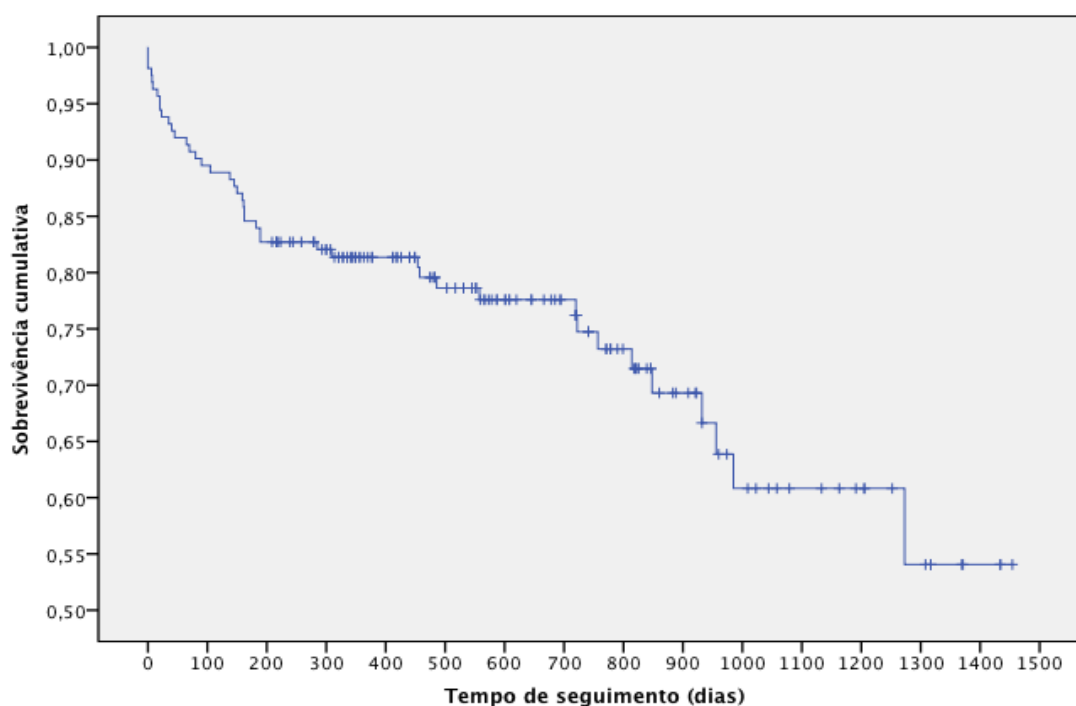


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de sobrevivência.

Na análise univariada de preditores de mortalidade, foram analisadas todas as variáveis demográficas e clínicas da população antes do procedimento, assim como a prótese valvular utilizada e a via de abordagem. Verificou-se que a existência de doença vascular periférica e a utilização de uma via diferente da femoral afectavam negativamente a sobrevivência, de forma significativa. Pelo contrário, o aumento do IMC estava associado a menor mortalidade. No modelo multivariado, a abordagem não femoral manteve-se como único preditor independente de mortalidade (HR: 3,06; IC95%: 1,17-7,99;  $p=0,022$ ). Verificou-se ainda que o IMC como variável contínua estava independentemente associado a melhor sobrevivência após TAVI (HR: 0,91; IC95%: 0,85-0,98;  $p=0,008$  por cada aumento de  $1\text{kg/m}^2$  de IMC). Também como variável categórica, o excesso de peso/obesidade ( $\text{IMC} \geq 25$ ) estava independentemente associado a menor mortalidade em relação ao peso normal ( $18,5 \leq \text{IMC} < 25$ ) (HR: 0,47; IC95%: 0,26-0,87;  $p=0,015$ ).

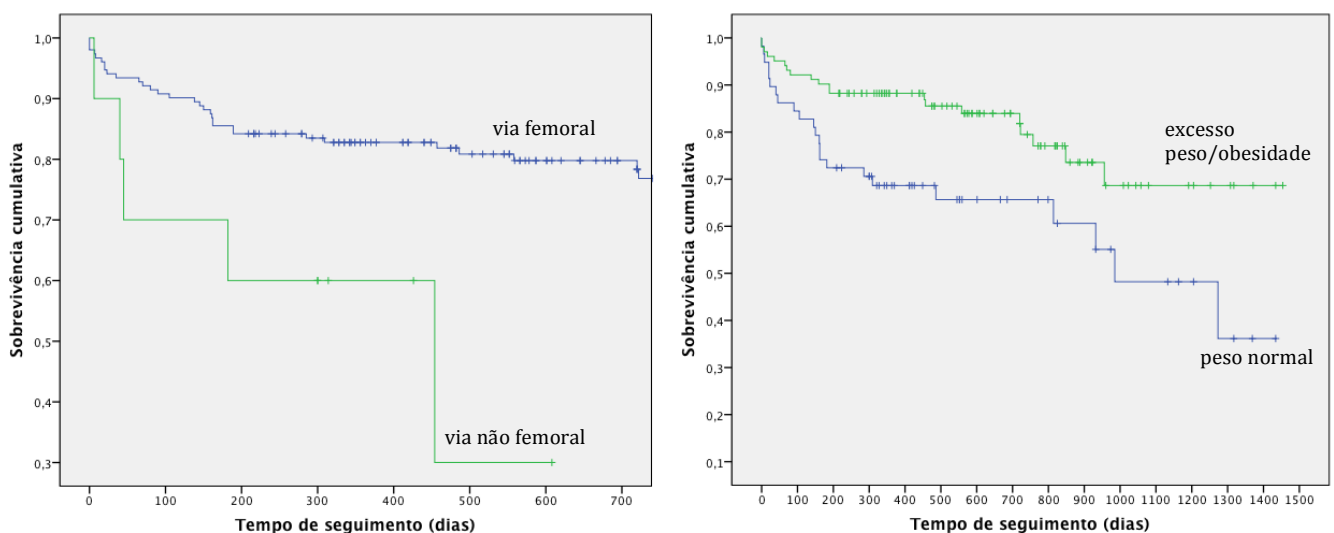


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência de acordo com a via de acesso (A) e com a classe de IMC (B). Foram excluídos os dois doentes com peso inferior ao normal ( $\text{IMC} < 18,5$ ).

#### 4. Discussão

Esta análise apresenta os resultados de TAVI a curto e médio prazo, o efeito da experiência e os preditores de mortalidade num registo de todos os doentes de um único centro desde a primeira implantação em 2012.

A mortalidade aos 30 dias foi de 6,2%, ligeiramente inferior à observada em vários registos internacionais iniciais de TAVI, como o de França (12,7%), Alemanha (12,4%), Bélgica (11%), Reino Unido (7,1%) e Itália (7,2%). No entanto, a comparação com estes registos internacionais deve ser feita de forma cautelosa devido ao número comparativamente pequeno de doentes nesta população, às diferenças no perfil de risco e ao desfasamento temporal do início da técnica, sendo que nos registos acima mencionados são incluídos casos tão precoces como 2007. Este desfasamento reflecte-se, entre outros, numa diferença entre as próteses valvulares utilizadas. Neste centro, já foram usados os modelos de válvulas expansíveis por balão de 2ª e 3ª geração Sapien XT® e Sapien 3® (mais recentes que a Sapien®, usada antes de 2009) e as válvulas autoexpansíveis incluíram também o recente modelo Evolut R®. A mortalidade a um ano, estimada pela análise de Kaplan-Meier em 18,6%, foi semelhante à de outros registos iniciais internacionais. [9–13]

Também as complicações pós-procedimento (a 30 dias) foram comparáveis às de outros registos, nomeadamente os dois estudos de grande escala ADVANCE e SOURCE XT. [14, 15]

As complicações mais frequentes foram as perturbações do ritmo, que implicaram implantação de *pacemaker* permanente em 11% dos doentes. Esta taxa foi superior após implantação de válvula CoreValve® (20%) em relação à Sapien XT® (9,5%), Sapien 3® (11,5%) e Evolut R® (6,3%) ( $p=0,533$ ). Entre próteses expansíveis por balão e autoexpansíveis verificou-se apenas uma ligeira diferença não significativa (10% de implantação de *pacemaker* após colocação de próteses expansíveis por balão e 14% no caso das autoexpansíveis,  $p=0,553$ ). As perturbações da condução aurículo-ventricular são consequência da proximidade entre a válvula aórtica e o nódulo aurículo-ventricular, feixe de His e ramos principais de condução. Assim, a diferença na incidência destas perturbações entre válvulas deve-se provavelmente ao facto de a CoreValve® ter um *stent* mais comprido e ser implantada mais profundamente no tracto de saída do ventrículo esquerdo.

A implantação mais profunda da Sapien 3® parece ser também o motivo para uma mais alta taxa de implantação de *pacemaker* neste modelo em relação à Sapien XT®. <sup>[16–18]</sup>

Observou-se uma tendência de melhoria entre as duas coortes relativamente à incidência de hemorragia potencialmente fatal e major e uma diminuição estatisticamente significativa das complicações vasculares major. A diminuição de complicações vasculares e hemorrágicas graves foi acompanhada de um aumento das hemorragias e complicações vasculares minor, o que sugere uma diminuição da gravidade deste tipo de complicações. Esta tendência poderá ser justificada pela associação da maior experiência do operador à evolução dos modelos de prótese valvular. De facto, as válvulas mais recentes (usadas apenas na segunda coorte) têm sistemas de entrega com menores diâmetros, o que minimiza as complicações vasculares e hemorragias provocadas. <sup>[19]</sup>

A incidência de AVC a 30 dias foi de 3,7%, tendo diminuído de 6,2% para 1,2% entre coortes ( $p=0,210$ ). O AVC precoce após TAVI parece ser provocado principalmente por embolização de material calcificado das válvulas nativas ou das placas ateromatosas da aorta pela manipulação de catéteres. Assim, a diminuição da sua incidência poderá ser explicada pela utilização de melhores cateteres e pelo aperfeiçoamento da técnica do operador, com menor necessidade de manipulação da válvula nativa e reposicionamento da prótese. <sup>[20]</sup>

Ao contrário das restantes complicações, a incidência cumulativa de AVC a um ano foi bastante alta (10%), superior à verificada nos registos ADVANCE e SOURCE XT. Uma vez que o AVC tardio (entre 1 mês e 1 ano pós-TAVI) está mais associado a factores relacionados com o doente, como a existência de fibrilhação auricular crónica e doença cérebro-vascular prévia, do que com o procedimento, esta alta incidência poderá, em parte, estar relacionada com as características da população. <sup>[21]</sup> De facto, observou-se uma alta prevalência de fibrilhação auricular (33%) e doença cérebro-vascular (15%) no grupo de doentes analisado. Por outro lado, Portugal é um dos países europeus com maior incidência de AVC, bastante superior à do resto da Europa ocidental, o que poderá justificar a elevada incidência de AVC tardio. <sup>[22]</sup>

Globalmente, a comparação entre as complicações precoces e tardias nas duas coortes revelou tendências positivas mas que, na maioria dos casos, não são estatisticamente significativas, provavelmente devido ao número limitado de doentes.

Não houve qualquer diferença na mortalidade a 30 dias entre coortes e apenas uma tendência para a diminuição da mortalidade a 1 ano (18,5% para 11,9%,  $p=0,346$ ). No entanto, a mortalidade, sobretudo a curto prazo era já bastante reduzida, inferior à dos registos internacionais iniciais acima descritos e comparável com a observada nos registos contemporâneos, que se baseiam em centros com experiência prévia em TAVI. Vários factores poderão ter contribuído para a já reduzida mortalidade inicial. Por um lado, o facto de a técnica ter sido começada neste centro relativamente tarde, em 2012, poderá ter permitido uma aprendizagem a partir da experiência global inicial e, por outro, possibilitou a utilização de válvulas de 2ª geração desde o início.

Na análise multivariada de variáveis pré e peri-procedimento, identificou-se a abordagem não femoral (transapical e transaórtica) como preditora de mortalidade a médio prazo. Esta observação, consistente com outros estudos, poderá dever-se a um perfil de maior risco/comorbilidades da população submetida a abordagem não femoral, associada a uma menor experiência do operador, devido ao reduzido número de casos de utilização desta abordagem.<sup>[9, 10, 15, 23, 24]</sup> Neste centro as populações eram semelhantes à excepção da maior percentagem de doentes do sexo masculino ( $p=0,050$ ), maior prevalência de doença vascular periférica ( $p=0,010$ ) e maior EuroSCORE II ( $p=0,032$ ) no grupo submetido a TAVI por via não femoral. Estes resultados, apesar de estatisticamente significativos, devem ser analisados com cautela uma vez que se baseiam sobre um número muito inferior de procedimentos por via não femoral (10 vs 153 doentes).

Adicionalmente, verificou-se que o IMC, tanto como variável contínua como categorial (excesso de peso e obesidade:  $IMC \geq 25$ ), estava associado a melhor sobrevivência a médio-longo prazo. Estes resultados, semelhantes aos verificados no estudo FRANCE-2, apoiam a existência do “paradoxo da obesidade”, segundo o qual os doentes com excesso de peso e obesidade têm menor mortalidade e morbilidade em diversas patologias e após procedimentos cirúrgicos e percutâneos, em particular, após TAVI. A diminuição da resposta inflamatória, maior massa magra e factores genéticos poderão contribuir para o efeito protector do IMC elevado.<sup>[25, 26]</sup>

Estes resultados confirmam que a TAVI constitui uma opção terapêutica eficaz na redução da mortalidade e sintomas da estenose aórtica em doentes não candidatos a substituição valvular cirúrgica. Parece ser uma alternativa com boa relação custo-eficiência em doentes de alto risco, tanto em relação à terapêutica médica como cirúrgica.<sup>[27, 28]</sup>



## **Limitações do estudo**

Este é um estudo retrospectivo realizado num único centro baseado em registos prévios e na documentação de complicações pelo próprio serviço, não se podendo excluir imprecisões nos dados. O número limitado de doentes poderá ter conduzido à falta de resultados estatisticamente significativos. As tendências observadas deverão, por isso, ser confirmadas em estudos mais alargados.

Na análise de resultados imediatos e a curto prazo foram utilizados os critérios VARC-2, que permitiram a comparação com importantes registos internacionais. No entanto, a ausência de dados ecográficos a um ano para uma grande parte da população, decorrente do seguimento dos doentes em consulta noutros hospitais, impediu a avaliação de disfunção da prótese e do *endpoint* composto de eficácia a um ano.

## **Conclusões**

Os dados deste centro mostram resultados clínicos favoráveis a curto e médio prazo para a TAVI em doentes recusados pela cirurgia cardiotorácica. Desde o início da técnica, registou-se uma tendência para a diminuição das complicações. Será necessário um *follow-up* com um número mais alargado de doentes, que deverá, idealmente, incluir análise ecocardiográfica, para confirmar estes resultados.

## 5. Bibliografia

1. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, Lereun CM, Bogers AJJC, Piazza N, Kappetein AP (2013) Aortic stenosis in the elderly: Disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* 62:1002–1012
2. Holmes DR, MacK MJ, Kaul S, et al (2012) 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 59:1200–1254
3. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al (2012) Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 33:2451–2496
4. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A (2005) Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: Why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 26:2714–2720
5. Direção-Geral da Saúde Implantação de Válvulas Aórticas Transcateter. In: Norma da Direção-Geral Da Saúde. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0162013-de-21102013-pdf.aspx>. Accessed 8 Oct 2016
6. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB (2002) Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation* 106:3006–3008
7. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, et al (2012) Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J* 33:2403–2418
8. KDIGO CKD Work Group (2013) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 3:4–4
9. Moat NE, Ludman P, De Belder MA, et al (2011) Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: The U.K. TAVI (United Kingdom transcatheter aortic valve implantation) registry. *J Am Coll Cardiol* 58:2130–2138
10. Bosmans JM, Kefer J, De Bruyne B, Herijgers P, Dubois C, Legrand V, Verheye S, Rodrigus I, Belgian TAVI Registry Participants (2011) Procedural, 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 12:762–7
11. Zahn R, Gerckens U, Grube E, et al (2011) Transcatheter aortic valve implantation: First results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J* 32:198–204
12. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al (2011) Transcatheter aortic valve implantation: Early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 32:191–197

13. Salizzoni S, D'Onofrio A, Agrifoglio M, et al (2016) Early and mid-term outcomes of 1904 patients undergoing transcatheter balloon-expandable valve implantation in Italy: results from the Italian Transcatheter Balloon-Expandable Valve Implantation Registry (ITER). *Eur J Cardio-Thoracic Surg* ezw218
14. Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, et al (2014) Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: The International Multi-centre ADVANCE Study. *Eur Heart J* 35:2672–2684
15. Schymik G, Lefèvre T, Bartorelli AL, et al (2015) European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the SOURCE XT Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 8:657–669
16. Bax JJ, Delgado V, Bapat V, et al (2014) Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 2: procedural issues and outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 35:2639–2654
17. Hamm CW, Arsalan M, Mack MJ (2016) The future of transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 37:803–810
18. Tarantini G, Mojoli M, Purita P, et al (2015) Unravelling the (arte)fact of increased pacemaker rate with the Edwards SAPIEN 3 valve. *EuroIntervention* 11:343–350
19. Bedogni F, Frigiola A, Ranucci M, Brambilla N, Montone RA, Agnifili M, Menicanti L, Testa L (2016) Transcatheter aortic valve replacement - State of the art and a glimpse to the future: “The Tailored Approach.” *Eur Hear Journal, Suppl* 18:E86–E95
20. Figulla HR, Webb JG, Lauten A, Feldman T (2016) The transcatheter valve technology pipeline for treatment of adult valvular heart disease. *Eur Heart J* 37:2226–39
21. Mastoris I, Schoos MM, Dangas GD, Mehran R (2014) Stroke After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Risk Factors, Prognosis, and Preventive Strategies. *Clin Cardiol* 37:756–764
22. Truelsen T, Piechowski-Jóźwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G (2006) Stroke incidence and prevalence in Europe: A review of available data. *Eur J Neurol* 13:581–598
23. Mohr FW, Holzhey D, Möllmann H, et al (2014) The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13,680 patients with aortic valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 46:808–16
24. Gilard M, Helene E, Iung B (2012) Registry of Transcatheter Aortic-Valve Implantation in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 366:1705–1715
25. Yamamoto M, Mouillet G, Oguri A, et al (2013) Effect of body mass index on 30- and 365-day complication and survival rates of transcatheter aortic valve implantation (from the French aortic national corevalve and edwards 2 [FRANCE 2] registry). *Am J Cardiol* 112:1932–1937
26. Valentijn TM, Galal W, Tjeertes EKM, Hoeks SE, Verhagen HJ, Stolker RJ (2013) The obesity paradox in the surgical population. *Surgeon* 11:169–176

27. Eaton J, Mealing S, Thompson J, et al (2014) Is transcatheter aortic valve implantation (TAVI) a cost-effective treatment in patients who are ineligible for surgical aortic valve replacement? A systematic review of economic evaluations. *J Med Econ* 17:365–375
28. Fairbairn TA, Meads DM, Hulme C, Mather AN, Plein S, Blackman DJ, Greenwood JP (2013) The cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at high operative risk. *Heart* 99:914–20